

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 8 月 12 日 (12.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/067001 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/439, 31/155, 9/30, A61P 3/10

濱口 直 (HAMAGUCHI, Naoru) [JP/JP]; 〒5670832 大阪府茨木市白川 2 丁目 6-11 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000754

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 17 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 28 日 (28.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-020925 2003 年 1 月 29 日 (29.01.2003) JP  
特願2003-276894 2003 年 7 月 18 日 (18.07.2003) JP  
特願2004-001128 2004 年 1 月 6 日 (06.01.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 大河内 一宏 (OHKOUCHI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒5600051 大阪府豊中市永楽荘 1 丁目 7-15 Osaka (JP). 小池 正彦 (KOIKE, Masahiko) [JP/JP]; 〒5600021 大阪府豊中市本町 5 丁目 6-7-305 Osaka (JP). 小山 博義 (KOYAMA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒6180024 大阪府三島郡島本町若山台 2 丁目 2-20-204 Osaka (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING COATED PREPARATION

(54) 発明の名称: 被覆製剤の製造法

(57) Abstract: It is intended to provide a process for producing a preparation coated with pioglitazone hydrochloride which is useful as a remedy for diabetes, etc. and has excellent preparation characteristics such as elution properties of pioglitazone hydrochloride.

(57) 要約: 本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタソンの溶出性などの製剤特性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法を提供する。



WO 2004/067001 A1

## 明 細 書

## 被覆製剤の製造法

## 5 技術分野

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法に関する。

## 背景技術

10      チアゾリジンジオン化合物などのインスリン感受性増強剤とビグアナイド剤とを含む医薬組成物については、下記が報告されている。

1) インスリン感受性増強剤と、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素  
15 阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせる医薬が報告されている（EP-749751 A参照）。

2) インスリンセンシタイザー、ビグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物が報告されている（W098/57634 参照）。

3) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体  
20 を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化（formulate）された医薬組成物が報告されている（W001/35940 参照）。

4) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物が報告されている（W001  
25 /35941 参照）。

5) (a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてビグアナイドを含む核とからなる核製剤（core formulation）が報告されている（W001/82875 参照）。

6) ビグアナイド含有核の少なくとも一部を覆う塩酸ピオグリタゾン含有第一層を含み、該核および第一層の一方または両方が多糖類などの放出制御剤中に分散された核製剤 (core formulation) が報告されている (USP 6403121 参照)。

5

#### 発明の開示

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性や保存安定性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法を提供することを目的とする。

- 10 本発明者らは、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液を用いてコーティングを行うことにより、塩酸ピオグリタゾンの溶出性 (特に溶出試験開始後 15 分以内における溶出性) が優れた被覆製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

15

すなわち、本発明は、

- 1) 粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法；
- 2) 前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；
- 20 3) 粘度の低いコーティング基剤の 5% 水溶液が 20℃において 35mPa・s 以下の粘度を有する前記 1) 記載の製造方法；
- 4) 粘度の低いコーティング基剤がヒドロキシプロピルセルロース SL、ヒドロキシプロピルセルロース SSL またはポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーである前記 1) 記載の製造方法；
- 25 5) 活性成分を含有する核を、粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液でコーティングする前記 1) 記載の製造方法；
- 6) 活性成分が糖尿病治療薬である前記 5) 記載の製造方法；
- 7) 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である前記 6) 記載の製造方法；
- 8) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記 7) 記載の製造方法；

9) 活性成分が高脂血症治療薬である前記 5) 記載の製造方法；

10) 高脂血症治療薬が HMG-C o A 還元酵素阻害薬である前記 9) 記載の製造方法；

11) 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、  
5 粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法；

12) 試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpm  
10 で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50% 以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；

13) 試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpm  
15 でパドル法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50% 以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；  
などに関する。

本発明において用いられる塩酸ピオグリタゾンの平均粒子径は、好ましくは 0.5~500  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは 1~150  $\mu\text{m}$  である。

また、本発明において用いられる水分散液は、水溶液および水懸濁液のい  
20 ずれであってもよい。

水分散液における塩酸ピオグリタゾンの濃度は、例えば 1~25% (W/W)、好ましくは 1~15% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

25 「塩酸ピオグリタゾンの水分散液」(以下、本発明の分散液と略記することがある) は、粘度の低いコーティング基剤を含有する。

ここで、粘度の低いコーティング基剤とは、例えばその 5% (W/V) 水溶液が 20℃において 35mPa・s 以下(好ましくは 30mPa・s 以下、さらに好ましくは 25mPa・s 以下)の粘度を有するコーティング基剤を意味する。該コーテ

5     ィング基剤の粘度は、水溶液中のコーティング基剤の濃度、測定温度などの測定条件が異なる場合には、異なる値であってもよい。このように測定条件が異なる場合には、5% (W/V) 水溶液の 20℃における粘度に換算した値が前記した粘度の範囲内である限り、本発明の「粘度の低いコーティング基剤」  
5     に含まれる。

      「粘度の低いコーティング基剤」としては、例えばヒドロキシプロピルセル  
      ルース（グレード：SL、SSL（商品名）；日本曹達（株））；ヒドロ  
      キシプロピルメチルセルコース（グレード：MW、E、EW（商品名）；信  
      越化学（株））（グレード：E-3（商品名）；日本曹達（株））；ヒドロ  
10    キシプロピルセルコース（グレード：SSL、日本曹達（株））とヒドロキ  
      シプロピルメチルセルコース（グレード：E-3）のプレミックス品（グ  
      レード：SSM（商品名）、日本曹達（株））；ポリビニルアルコール・ポリ  
      エチレングリコール・グラフトコポリマー [KollicoatIR（商品名）、BAS  
      F, ドイツ] などが挙げられる。

15    上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いても  
      よい。また、上記した各種コーティング基剤から選ばれる1種以上と粘度の  
      高いコーティング基剤の1種以上とを適宜の割合で組み合わせて得られるコ  
      ーティング基剤混合物が、「その5% (W/V) 水溶液が 20℃において 35mPa·  
      s 以下の粘度を有するコーティング基剤」である場合には、該混合物も本発明  
20    の「粘度の低いコーティング基剤」として用いることができる。ここで、「粘  
      度の高いコーティング基剤」としは、例えばその5% (W/V) 水溶液が 20℃  
      において 35mPa·s より高い粘度を有するコーティング基剤を意味し、その具  
      体例としては、ヒドロキシプロピルセルコース（グレード：L（商品名）；  
      日本曹達（株））（グレード：Klucel EF、Klucel LF（商品名）；Aqualon（米  
25    国））；ヒドロキシプロピルメチルセルコース（グレード：R（商品名）；  
      信越化学（株））；などが挙げられる。

      粘度の低いコーティング基剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルセル  
      コース SL（5% 水溶液の 20℃における粘度：約 24mPa·s；および／または 2%  
      水溶液の 20℃における粘度：3.0～5.9mPa·s）、ヒドロキシプロピルセルロ

ースSSL (5%水溶液の20℃における粘度:約8mPa・s;および/または2%水溶液の20℃における粘度:2.0~2.9mPa・s)、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー [KollicoatIR (商品名)、BASF, ドイツ] (5%水溶液の20℃における粘度:約18mPa・s) などである。

5. 粘度の低いコーティング基剤は、本発明の分散液に溶解していてもよいし、懸濁していてもよいが、塩酸ピオグリタゾンの含量均一性に優れ、製剤強度の優れた被覆製剤を効率よく得るためには、該コーティング基剤は、本発明の分散液に溶解していることが好ましい。

本発明の分散液は、さらに、コーティング添加剤を含有していてもよい。

- 10 該コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄などの遮光剤および/または着色剤; ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤; クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸; 乳糖、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスボビドン  
15 などが挙げられる。

- コーティング添加剤が水溶性でない場合には、これらの平均粒子径は、好ましくは500 $\mu$ m以下、さらに好ましくは150 $\mu$ m以下、特に好ましくは75 $\mu$ m以下である。このような平均粒子径のコーティング添加剤を用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの含量均一性に優れ、製剤強度の優れた被覆製剤を  
20 効率よく得ることができる。

- 本発明の分散液における粘度の低いコーティング基剤の濃度は、例えば1~30% (W/W)、好ましくは1~25% (W/W)、さらに好ましくは2~25% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの  
25 点から好ましい。

本発明の分散液におけるコーティング添加剤の濃度は、例えば0.2~35% (W/W)、好ましくは0.2~30% (W/W)、さらに好ましくは0.5~15% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの

点から好ましい。

粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液でコーティングされる核（以下、本発明の核と略記することがある）としては、  
5 例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などの固形製剤が挙げられる。該固形製剤は、速放性製剤および放出持続型製剤（徐放性製剤）などの放出制御型製剤であってもよい。また、該固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有していてよく、また、公知の方法にしたがって製造することができる。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢  
10 剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、徐放化剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、  
15 有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビトール等の糖・糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカル  
20 メロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.5～25重量部、さらに好ましくは1～15重量部である。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、  
25 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤100重量部に対して、好ましくは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリ

ン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

- 5      pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールなどが挙げられる。

- 10      徐放化剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 など）、セルロースアセテート（好ましくはアセチル含量が 39.3~40%のセルロースアセテート）、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースアセテート
- 15      プロピオネート、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロースナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース系高分子；アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS [オイドラギット RS（商品名）、ロームファルマ社]、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液 [オイドラギット NE（商品名）、ロームファルマ社] などのアクリル
- 20      酸系高分子などが挙げられる。該徐放化剤は、例えばフラックス増強剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、ソルビトール、D-マンニトール、ポリエチレングリコール（好ましくはポリエチレングリコール 400 など）、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ
- 25      プロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸ポリマー、可塑剤（例、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブドウ実油、オリーブ油、ゴマ油、アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、グリセリンソルビトール、ジエチロキサレート、ジエ



チルマレート、ジエチルフマレート、ジブチルスクシネート、ジエチルマロネート、ジオクチルフタレート、ジブチルセバケート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、グリセロールトリブチレート)などを含有していてもよい。徐放化剤の好適な例としては、(1)セルロースアセテート(好ましくはアセチル含量が39.3~40%のセルロースアセテート)、ポリエチレングリコール(好ましくはポリエチレングリコール400など)およびトリアセチンを含む半透膜コーティング; (2)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208および微結晶セルロースを含む徐放化組成物などが挙げられる。

安定化剤としては、例えばトコフェロール、エデト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明の核は、活性成分を含有していることが好ましい。ここで、活性成分としては、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2種以上の成分の適宜の割合での混合物であってもよい。

このように、本発明の核として、活性成分を含有する核を用いることにより、1)塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の作用の増強効果(薬剤作用の相乗効果)、2)塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の投与量の低減効果(単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果)、3)塩酸ピオグリタゾンま

たは活性成分の二次的な作用（例、体重増加作用、ケトーシス、アシドーシス）の低減効果などの優れた効果が得られる。

ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、GI-262570、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536、LY-519818等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）等）、インスリン分泌促進剤（スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナト

リウム等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

- 5 糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、WO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど)]、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。
- 10
- 15

- 高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン(ZD-4522)またはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩等)など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO 97/10224に記載の化合物、例えば1-[[ (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、
- 20
- 25

エフルシマイブ (Eflucimibe) など)、陰イオン交換樹脂 (例、コレスチラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール( $\gamma$ -oryzanol)など) などが挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシン II 拮抗剤 (例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤 (例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬 (例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 など)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、腓リパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット等)、 $\beta$ 3アゴニスト (例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、CNTF (毛様体神経栄養因子) 等)、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、FPL-15849等) 等が挙げられる。

利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系薬剤 (例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン薬剤 (例、スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系薬剤 (例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、

ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

- 抗血栓薬としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

活性成分は、好ましくは糖尿病治療薬であり、さらに好ましくはビグアナイド剤であり、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩（好ましくは塩酸メトフォルミン）である。

- また、活性成分としては、高脂血症治療薬も好ましく、該高脂血症治療薬は、さらに好ましくはHMG-C o A還元酵素阻害薬である。なかでも、シンバスタチンなどが好ましい。

本発明の核における活性成分の量は、例えば本発明の核 100 重量部に対して、例えば 0.1~100 重量部、好ましくは 1~99 重量部である。

- 本発明の核は、好ましくは活性成分（好ましくは糖尿病治療薬、さらに好ましくはビグアナイド剤、特に好ましくは塩酸メトフォルミン）を含有する錠剤である。該錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。また、該錠剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、活性成分を前記した添加剤とともに混合あるいは造粒した後混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速攪拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常 5 ~ 35 kN/cm<sup>2</sup> の圧力で打錠することにより行われる。

本発明の核に含まれる活性成分が一日 1 回投与薬剤でない場合（例えば一日 2 ないし 3 回投与の薬剤である場合）、該活性成分を含有する核は、放出持続型製剤であることが好ましい。

また、塩酸ピオグリタゾンと本発明の核に含まれる活性成分との配合安定性が悪い場合には、活性成分を含有する核を前記したコーティング基剤などでコーティングしてもよい。

本発明の核は、さらに好ましくはビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）を含有する放出持続型製剤（好ましくは錠剤）である。このような製剤としては、例えば W099/47125 に記載の放出制御医薬錠剤、W099/47128 に記載の二層性放出制御送達システム、USP6340475 に記載の放出制御型経口薬剤などが挙げられる。

ビグアナイド剤を含有する放出持続型製剤としては、

(1) セルロースアセテート（好ましくはアセチル含量が 39.3~40% のセルロースアセテート）、ポリエチレングリコール（好ましくはポリエチレングリコール 400 など）およびトリアセチンを含む半透膜コーティング（該半透膜コーティングは、穴または孔を有していてもよい）でコーティングされたビグアナイド剤含有錠剤；

(2) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 および結晶セルロースを含む徐放化組成物とビグアナイド剤とを混合後、圧縮成形して得られる錠剤などが好ましい。

本発明の製造方法において、コーティングは、公知の方法にしたがって行われる。コーティングは、例えばフィルムコーティング装置を用いて行われる。

また、コーティングは、得られる被覆製剤 100 重量部に対して、本発明の核が通常 50~99 重量部、好ましくは 70~99 重量部、さらに好ましくは 70~98 重量部となるように行われる。

さらに、本発明の製造方法によって得られる「塩酸ピオグリタゾンでコー

ティングされた被覆製剤」（以下、本発明の被覆製剤と略記することがある）に、被覆製剤の製剤強度の向上、苦味の改善、耐光性の向上や着色等を目的とするコーティングを行ってもよい。該コーティングは、例えば前記したコーティング基剤などを用いて公知の方法にしたがって行うことができる。

5

本発明の被覆製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などが挙げられる。被覆製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。ここで、錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。また、錠剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

10

本発明の被覆製剤中の活性成分の量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 0.01~99 重量部、好ましくは 0.1~99 重量部である。とりわけ、活性成分がビグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合、被覆製剤中のビグアナイド剤の量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 5~98 重量部、好ましくは 15~96 重量部である。

15

また、本発明の被覆製剤中の塩酸ピオグリタゾンの量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 0.01~30 重量部、好ましくは 0.5~25、さらに好ましくは 0.5~10 重量部である。

20

本発明の被覆製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができる。

25

本発明の被覆製剤は、塩酸ピオグリタゾンの溶出性（特に生体内投与直後あるいは溶出試験開始後 15 分以内における溶出性）などの製剤特性において優れ、例えば糖尿病（例、1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL 血症、食後高脂血症等）、耐糖能不全 [ I G T (Impaired Glucose Tolerance) ]、糖尿病性合併症 [ 例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消

- 化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満、骨粗鬆症、悪液質(例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患(例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患[例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等]、内臓肥満症候群、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症等)などの予防・治療剤として有用である。

本発明の被覆製剤は、上記した各種疾患の2次予防(例、心筋梗塞などの心血管イベントの2次予防)および進展抑制(例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制)にも有用である。

- 20 本発明の被覆製剤の投与量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5~60 mg/日、好ましくは15~60 mg/日、さらに好ましくは15~45 mg/日である。

- また、本発明の被覆製剤が活性成分を含有する核を用いて得られる場合、該被覆製剤は、活性成分の有効量を含有していることが好ましい。例えば、  
25 活性成分がピグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)である場合の有効量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、125~2550 mg/日、好ましくは250~2550 mg/日である。また、活性成分がHMG-CoA還元酵素阻害薬(好ましくはシンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、フルバスタチンナトリウム)である場合の有効量は、成人(体重 60 kg) 1人あたり、



1~100 mg/日であり、好ましくは5~80 mg/日である。

5 本発明の被覆製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などから選ばれる1種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。本発明の被覆製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の被覆製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、被覆製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

15 このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の二次的な作用（例、体重増加作用、ケトーシス、アシドーシス）の低減効果などの優れた効果が得られる。

20

本発明は、さらに、「塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法」に関する。

25 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際して、本発明の製造法を採用することにより、塩酸ピオグリタゾン溶出性（特に生体内投与直後あるいは溶出試験開始後15分以内における溶出性）に優れた被覆製剤を得ることができる。

本発明は、さらに、「試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」に関する。ここで、溶出試験は、日本薬局方第14改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常900mLである。

「試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」は、前記した本発明の被覆製剤と同様に、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができ、対象疾患、投与量なども前記した本発明の被覆製剤と同様である。

本発明は、さらに、「試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpmでパドル法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」に関する。ここで、溶出試験は、日本薬局方第14改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常900mLである。

「試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpmでパドル法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」は、前記した本発明の被覆製剤と同様に、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与

することができ、対象疾患、投与量なども前記した本発明の被覆製剤と同様である。

以下に実施例、参考例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

以下の実施例、参考例および比較例で用いられる製剤添加剤（例、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール 6000、酸化チタン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム）としては、第十四改正日本薬局方適合品を用いた。また、クエン酸トリエチル、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、エチルセルロース水分散液としては、医薬品添加物規格（1998）適合品を用いた。

#### 15 実施例 1

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSSL、日本曹達（株））（5%水溶液の 20℃における粘度：8mPa・s）26.4 g、ポリエチレングリコール 6000 1.32 g、酸化チタン 2.64 g および塩酸ピオグリタゾン 16.5 g を水 297 g に分散させ、コーティング液を得た。

20 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例 1 で得られた錠剤 300 g を投入し、給気温度 70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり 260.9 mg の被覆製剤を得た。

#### 実施例 2

25 ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSL、日本曹達（株））（5%水溶液の 20℃における粘度：24mPa・s）24 g、ポリエチレングリコール 6000 1.2 g、酸化チタン 2.4 g および塩酸ピオグリタゾン 15 g を水 344.7 g に分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参

考例2で得られた錠剤250gを投入し、給気温度75℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり381mgの被覆製剤を得た。

### 実施例3

- 5      ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSSL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：8mPa・s）24g、ポリエチレングリコール6000 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15gを水344.7gに分散させ、コーティング液を得た。

- 10      フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250gを投入し、給気温度75℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり382mgの被覆製剤を得た。

### 実施例4

- 15      ヒドロキシプロピルメチルセルロース（グレードMW、信越化学工業（株））（5%水溶液の20℃における粘度：21mPa・s）24g、ポリエチレングリコール6000 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15gを水310gに分散させ、コーティング液を得た。

- 20      フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり382mgの被覆製剤を得た。

### 実施例5

- 25      ヒドロキシプロピルメチルセルロース（グレードEW、信越化学工業（株））（5%水溶液の20℃における粘度：12mPa・s）24g、ポリエチレングリコール6000 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15gを水344.7gに分散させ、コーティング液を得た。

    フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり382mgの被覆製剤を得

た。

#### 実施例 6

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（商品名：KollicoatIR）（BASF, ドイツ）（5%水溶液の20℃における粘度：18mPa・s）24g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15gを水200gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250gを投入し、給気温度75℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり380.5mgの被覆製剤を得た。

#### 実施例 7

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：24mPa・s）48.0g、ポリエチレングリコール6000 2.4g、酸化チタン4.8gおよび塩酸ピオグリタゾン30.0gを水540gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例4で得られた錠剤250gを投入し、給気温度90℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり459mgの被覆製剤を得た。

#### 実施例 8

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（商品名：KollicoatIR）（BASF, ドイツ）（5%水溶液の20℃における粘度：18mPa・s）48.0g、ポリエチレングリコール6000 2.4g、酸化チタン4.8gおよび塩酸ピオグリタゾン30.0gを水540gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例4で得られた錠剤250gを投入し、給気温度90℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり461mgの被覆製剤を得た。

## 実施例 9

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（商品名：Kollicoat IR）（BASF, ドイツ）（5%水溶液の20℃における粘度：18mPa・s）18.0g、酸化チタン1.8g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：L-HPC 31、信越化学(株)）3.6gおよび塩酸ピオグリタゾン11.3gを水207gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例5で得られた錠剤30錠及び参考例3で得られた錠剤240g（約800錠）を投入し、給気温度95℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、参考例5で得られた錠剤を核とする、1錠当たり479mgの被覆製剤を選択した。

## 実施例 10

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSSL、日本曹達(株)）（5%水溶液の20℃における粘度：8mPa・s）24.0g、ポリエチレングリコール6000 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15.0gを水350gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に Glucophage XR 錠（商品名）（塩酸メトフォルミンを500mg含有する徐放錠）（プリストルマイヤーズスクイブ社製）30錠及び参考例3で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、Glucophage XR 錠を核とし、1錠当たり塩酸メトフォルミン500mg／塩酸ピオグリタゾン16.53mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：1.086g）を選択した。

## 実施例 11

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（商品名：Kollicoat IR）（BASF, ドイツ）（5%水溶液の20℃における粘度：18mPa・s）36.0g、酸化チタン3.6gおよび塩酸ピオグリタゾン22.5gを水300gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に

- Glucophage XR 錠（商品名）（塩酸メトフォルミンを500mg含有する徐放錠）（ブリストルマイヤーズスクイブ社製）30錠及び参考例3で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、Glucophage XR 錠を核とし、
- 5 1錠当たり塩酸メトフォルミン500mg／塩酸ピオグリタゾン16.53mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：1.082g）を得た。

#### 実施例12

- ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：24mPa・s）24g、ポリエチレングリコール6000 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15g
- 10 00 1.2g、酸化チタン 2.4gおよび塩酸ピオグリタゾン 15gを水350gに分散させ、コーティング液を得た。

- フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、シンバスタチンを活性成分として含有するリポバス錠20（商品名、萬有製薬（株）、長径14.0mm、短径7.5mm、重量400mg）30錠および参考例9で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、1錠当たりシンバスタチン20mg／塩酸ピオグリタゾン17.78mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：449mg）を得た。
- 15

#### 実施例13

- ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：24mPa・s）72g、ポリエチレングリコール6000 3.6g、酸化チタン 7.2gおよび塩酸ピオグリタゾン 45gを
- 20 0 3.6g、酸化チタン 7.2gおよび塩酸ピオグリタゾン 45gを水1050gに分散させ、コーティング液を得た。

- フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例10で得られた錠剤30錠および参考例9で得られた錠剤250gを投入し、給気温度80℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、1錠当たりシンバスタチン15mg／塩酸ピオグリタゾン 16.25mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：349mg）を得た。
- 25

## 実施例 1 4

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：24mPa・s）72g、ポリエチレングリコール60003.6g、酸化チタン7.2gおよび塩酸ピオグリタゾン45gを  
5 水1050gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例11で得られた錠剤30錠および参考例9で得られた錠剤250gを投入し、給気温度80℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、1錠当たりアトルバスタチンカルシウム21  
10 mg/塩酸ピオグリタゾン16.93mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：349mg）を得た。

## 参考例 1

D-マンニトール2176gおよびトウモロコシデンプン918gを流動  
15 造粒乾燥機（FD-3S、パウレック社製）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース102gを含む水溶液1700gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。得られた造粒末3012gに結晶セルロース160.2gおよびステアリン酸マグネシウム32gを加え、混合した。得られる混合末を打錠機（コレクト19K、菊水製作所製）（錠剤サイズ：8.5mm  
20 φ、打錠圧9KN/杵）で打錠し、1錠当たり244mgの錠剤を得た。

## 参考例 2

乳糖2470g、トウモロコシデンプン315gおよびカルメロースカルシウム157.5gを流動造粒乾燥機（FD-3S、パウレック社製）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース94.5gを含む水溶液1575g  
25 を噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。得られた造粒末2868gにカルメロースカルシウム89.3gおよびステアリン酸マグネシウム17.9gを加え、混合した。得られた混合末を打錠機（コレクト19K、菊水製作所製）（錠剤サイズ：長径12mm、短径7mm、打錠圧15KN/杵）で打錠し、1錠当たり350mgの錠剤を得た。



## 参考例 3

乳糖 1976 g、トウモロコシデンプン 252 g およびカルボキシメチルセルロースカルシウム 126 g を流動造粒乾燥機（FD-3S、パウレック社製）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 75.6 g を含む水溶液 1260 g を噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。得られた造粒末 2294 g にカルボキシメチルセルロースカルシウム 71.4 g およびステアリン酸マグネシウム 14.3 g を加え、混合した。得られた混合末を打錠機（コレクト 19K、菊水製作所製）（錠剤サイズ：9 mm φ、打錠圧 7 KN/杵）で打錠し、1錠当たり 300 mg の錠剤を得た。

## 10 参考例 4

参考例 2 で得られた錠剤 400 g をフィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に仕込み、エチルセルロース水分散液（商品名：アクアコート、旭化成（株））148.2 g にタルク 2.2 g、クエン酸トリエチル 13.3 g、黄色三二酸化鉄 0.36 g および水 231.1 g を加えたコーティング液を用いて、給気温度 90℃ でコーティングを行い、1錠当たり 391 mg の錠剤を得た。さらにヒドロキシプロピルメチルセルロース 47.3 g、ポリエチレングリコール 6000 9.5 g、酸化チタン 6.3 g および三二酸化鉄 0.09 g を水 473 g に溶解した液を用いて、上記と同様の条件でコーティングを行い、1錠当たり 416 mg の錠剤を得た。

## 20 参考例 5

参考例 2 で得られた錠剤 400 g をフィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に仕込み、エチルセルロース水分散液（商品名：アクアコート、旭化成（株））74.1 g にタルク 1.1 g、クエン酸トリエチル 6.7 g、黄色三二酸化鉄 0.18 g および水 115.6 g を加えたコーティング液を用いて、給気温度 58℃ でコーティングを行い、1錠当たり 381 mg の錠剤を得た。さらにヒドロキシプロピルメチルセルロース 47.3 g、ポリエチレングリコール 6000 9.5 g、酸化チタン 6.3 g、三二酸化鉄 0.09 g を水 473 g に溶解した液を用いて、上記と同様の条件でコーティングを行い、1錠当たり 429 mg の錠剤を得た。

## 参考例 6

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：42mPa・s） 26.4 g、ポリエチレングリコール6000 1.32 g、酸化チタン 2.64 gおよび塩酸ピオグリタゾン 16.5 gを水297 gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例1で得られた錠剤300 gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり262.1 mgの被覆製剤を得た。

## 10 参考例 7

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：42mPa・s） 24 g、ポリエチレングリコール6000 1.2 g、酸化チタン 2.4 gおよび塩酸ピオグリタゾン 15 gを水344.7 gに分散させ、コーティング液を得た。

15 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250 gを投入し、給気温度75℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり382 mgの被覆製剤を得た。

## 参考例 8

20 ヒドロキシプロピルメチルセルロース（グレードR、信越化学工業（株））（5%水溶液の20℃における粘度：40mPa・s） 24 g、ポリエチレングリコール6000 1.2 g、酸化チタン 2.4 gおよび塩酸ピオグリタゾン 15 gを水270 gに分散させ、コーティング液を得た。

25 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例2で得られた錠剤250 gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり381.2 mgの被覆製剤を得た。

## 参考例 9

乳糖41160 g、トウモロコシデンプン5250 gおよびカルメロース

カルシウム 2625 g を流動造粒乾燥機 (FD-WSG-60、パウレック社製) に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 1575 g を含む水溶液 31510 g を噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。得られた造粒末 47910 g にカルメロースカルシウム 1491 g およびステアリン酸マグネシウム 298.2 g を加え、混合した。得られた混合末を打錠機 (コレクト 19K、菊水製作所製) (錠剤サイズ: 7 mm  $\phi$ 、打錠圧 5.7 KN/杵) で打錠し、1錠当たり 105 mg の錠剤を得た。

#### 参考例 10

シンバスタチンを活性成分として含有するリポバス錠 5 mg (商品名、萬有製薬 (株)、重量 100 mg) を乳鉢で粉碎した後、シンバスタチン 15 mg 相当量の粉碎末 300 mg を 9.0 mm  $\phi$ 、R 面の杵・臼を用い、万能試験機 (島津製作所 UH-10A 型) (打錠圧 9.5 KN/杵) で打錠し、30錠の錠剤を得た。

#### 参考例 11

アトルバスタチンカルシウムを活性成分として含有するリピートル錠 5 mg (商品名、山之内製薬、錠剤重量約 72 mg) を乳鉢で粉碎した後、アトルバスタチンカルシウム 21 mg 相当量の粉碎末 300 mg を 9.0 mm  $\phi$ 、R 面の杵・臼を用い、万能試験機 (島津製作所 UH-10A 型) (打錠圧 9.5 KN/杵) で打錠し、30錠の錠剤を得た。

20

#### 比較例 1

ヒドロキシプロピルセルロース (グレード L、日本曹達 (株)) (5% 水溶液の 20℃ における粘度: 42 mPa  $\cdot$  s) 48.0 g、ポリエチレングリコール 6000 2.4 g、酸化チタン 4.8 g および塩酸ピオグリタゾン 30.0 g を水 540 g に分散させ、コーティング液を得た。

25

フィルムコーティング装置 (ハイコーターミニ、フロイント社製) に、参考例 4 で得られた錠剤 250 g を投入し、給気温度 90℃ で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり 459 mg の被覆製剤を得た。

## 比較例 2

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードL、日本曹達（株））（5%水溶液の20℃における粘度：42mPa・s）48.0g、ポリエチレングリコール60002.4g、酸化チタン4.8gおよび塩酸ピオグリタゾン30.0gを水700gに分散させ、コーティング液を得た。

フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、シンバスタチンを活性成分として含有するリポバス錠20（商品名、萬有製薬（株）、長径14.0mm、短径7.5mm、重量400mg）30錠および参考例9で得られた錠剤250gを投入し、給気温度70℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行った。得られる錠剤の外観から、1錠当たりシンバスタチン20mg/塩酸ピオグリタゾン16.23mgを含有する被覆製剤（1錠当たりの重量：445mg）を得た。

## 試験例 1

前述の実施例で得られた被覆製剤について、0.3M 塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH2.0）900mLを用いた回転バスケット法（100rpm）により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表1に示す。

〔表1〕 塩酸ピオグリタゾンの溶出率（%）

20

時間	15 分	30 分	45 分	60 分
実施例 1 0	60.6	77.4	84.3	88.3
実施例 1 1	71.2	78.1	84.7	86.9

表1に示したように、本発明の製造方法により得られた被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

## 試験例 2

前述の実施例および比較例で得られた被覆製剤について、0.3M 塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH2.0）900mLを用いたパドル法（50rpm）により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表2に

示す。

〔表 2〕 塩酸ピオグリタゾンの溶出率 (%)

時間	15 分	30 分	45 分	60 分
5 実施例 7	62.0	76.5	83.5	86.2
実施例 8	80.6	89.4	91.5	91.5
比較例 1	29.9	44.2	55.8	65.3

表 2 に示したように、本発明の被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

#### 10 試験例 3

前述の実施例および比較例で得られた被覆製剤について、試験例 2 と同様にして、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表 3 に示す。

〔表 3〕 塩酸ピオグリタゾンの溶出率 (%)

時間	15 分	30 分	45 分	60 分
15 実施例 1 2	66.2	92.5	97.9	98.8
比較例 2	33.8	68.6	83.2	90.6

表 3 に示したように、本発明の被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

#### 20

##### 産業上の利用可能性

本発明の製造方法により得られる被覆製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性（特に生体内投与直後あるいは溶出試験開始後 15 分以内における溶出性）などの製剤特性や保存安定性において

#### 25

優れる。  
さらに、本発明の製造法によれば、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を簡便に製造することができるため、本発明の製造法は前記被覆製剤を大量生産する場合の工業的な製法として有用である。

## 請求の範囲

1. 粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法。
- 5 2. 請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。
3. 粘度の低いコーティング基剤の5%水溶液が20℃において、35mPa・s以下の粘度を有する請求項1記載の製造方法。
4. 粘度の低いコーティング基剤がヒドロキシプロピルセルロースSL、ヒドロキシプロピルセルロースSSLまたはポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーである請求項1記載の製造方法。
- 10 5. 活性成分を含有する核を、粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液でコーティングする請求項1記載の製造方法。
6. 活性成分が糖尿病治療薬である請求項5記載の製造方法。
7. 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である請求項6記載の製造方法。
- 15 8. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項7記載の製造方法。
9. 活性成分が高脂血症治療薬である請求項5記載の製造方法。
10. 高脂血症治療薬がHMG-CoA還元酵素阻害薬である請求項9記載の製造方法。
11. 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、
- 20 粘度の低いコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの水分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法。
12. 試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。
- 25 13. 試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpmでパドル法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000754

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/439, 31/155, 9/30, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/439, 31/155, 9/30, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/07694 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 23 March, 1995 (23.03.95), Full text & EP 719140 A1 & JP 9-502727 A	1-13
Y	WO 01/35940 A1 (Smithkline Beecham P.L.C.), 25 May, 2001 (25.05.01), Full text & EP 1231917 A2 & JP 2003-514011 A	1-13
Y	WO 01/82873 A2 (Aeropharm Technology, Inc.), 08 November, 2001 (08.11.01), Full text & EP 1307243 A2 & JP 2003-531842 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April, 2004 (23.04.04)

Date of mailing of the international search report

18 May, 2004 (18.05.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000754

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96/36338 A1 (Procter & Gamble Co.), 21 November, 1996 (21.11.96), Full text & JP 11-506432 A	1-13
Y	US 6168806 B1 (Yung-Shin Pharma Ind., Co., Ltd.), 02 January, 2001 (02.01.01), Full text & JP 2000-256195 A	1-13
Y	WO 98/53803 A1 (Astra Aktiebolag, Inc.), 03 December, 1998 (03.12.98), Full text & EP 984773 A1 & JP 2002-500665 A	1-13
Y	JP 51-79716 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 12 July, 1976 (12.07.76), Full text (Family: none)	1-13
Y	WO 00/24423 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 04 May, 2000 (04.05.00), Full text & EP 1125586 A1 & JP 2000-198747 A	1-13
Y	WO 00/16776 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 March, 2000 (30.03.00), Full text & JP 2000-154137 A	1-13



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/439, 31/155, 9/30, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/439, 31/155, 9/30, A61P3/10

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2004

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 95/07694 A1 (Sankyo Co., Ltd.) 1995. 03. 23 全文 & EP 719140 A1 & JP 9-502727 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 04. 2004

国際調査報告の発送日

18. 5. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/35940 A1 (Smithkline Beecham P.L.C.) 2001. 05. 25 全文 & EP 1231917 A2 & JP 2003-514011 A	1-13
Y	WO 01/82873 A2 (Aeropharm Technology, Inc.) 2001. 11. 08 全文 & EP 1307243 A2 & JP 2003-531842 A	1-13
Y	WO 96/36338 A1 (Procter & Gamble Co.) 1996. 11. 21 全文 & JP 11-506432 A	1-13
Y	US 6168806 B1 (Yung-Shin Pharma Ind., Co., Ltd.) 2001. 01. 02 全文 & JP 2000-256195 A	1-13
Y	WO 98/53803 A1 (Astra Aktiebolag, Inc.) 1998. 12. 03 全文 & EP 984773 A1 & JP 2002-500665 A	1-13
Y	JP 51-79716 A (信越化学工業株式会社) 1976. 07. 12 全文 (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 00/24423 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 2000. 05. 04 全文 & EP 1125586 A1 & JP 2000-198747 A	1-13
Y	WO 00/16776 A1 (Takeda Chemical Industries , Ltd.) 2000. 03. 30 全文 & JP 2000-154137 A	1-13